

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TREVICTA 175 mg suspensão injetável de libertação prolongada
TREVICTA 263 mg suspensão injetável de libertação prolongada
TREVICTA 350 mg suspensão injetável de libertação prolongada
TREVICTA 525 mg suspensão injetável de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

175 mg suspensão injetável de libertação prolongada

Cada seringa pré-cheia contém 273 mg de palmitato de paliperidona em 0,88 ml equivalente a 175 mg de paliperidona.

263 mg suspensão injetável de libertação prolongada

Cada seringa pré-cheia contém 410 mg de palmitato de paliperidona em 1,32 ml equivalente a 263 mg de paliperidona.

350 mg suspensão injetável de libertação prolongada

Cada seringa pré-cheia contém 546 mg de palmitato de paliperidona em 1,75 ml equivalente a 350 mg de paliperidona.

525 mg suspensão injetável de libertação prolongada

Cada seringa pré-cheia contém 819 mg de palmitato de paliperidona em 2,63 ml equivalente a 525 mg de paliperidona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável de libertação prolongada.

A suspensão é branca a esbranquiçada. A suspensão tem pH neutro (aproximadamente 7,0).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

TREVICTA, injeção trimestral, é indicado para o tratamento de manutenção da esquizofrenia em doentes adultos que estão clinicamente estáveis com a injeção mensal de palmitato de paliperidona (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Os doentes que estão a ser adequadamente tratados com a injeção mensal de palmitato de paliperidona (preferencialmente durante 4 meses ou mais) e não necessitam de ajuste de dose podem mudar para injeção trimestral de palmitato de paliperidona .

TREVICTA deve ser iniciado em substituição da próxima injeção mensal de palmitato de paliperidona programada (± 7 dias). A dose de TREVICTA deve ser baseada na dose de injeção mensal de palmitato de paliperidona anterior, utilizando uma dose 3,5 vezes superior conforme apresentado na tabela seguinte:

Doses de TREVICTA para doentes adequadamente tratados com a injeção mensal de palmitato de paliperidona

Se a última dose da injeção mensal de palmitato de paliperidona for	Iniciar TREVICTA, na seguinte dose
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Não existe uma dose equivalente de TREVICTA para a dose de 25 mg de palmitato de paliperidona em injeção mensal, a qual não foi estudada.

Após a dose inicial de TREVICTA, este deve ser administrado por injeção intramuscular, uma vez em intervalos de 3 meses (± 2 semanas, ver também a secção de Doses omitidas).

Caso seja necessário, o ajuste da dose de TREVICTA pode ser realizado em intervalos de 3 meses, em aumentos dentro do intervalo de 175 mg a 525 mg, com base na tolerabilidade e/ou eficácia individuais do doente. Devido à natureza de ação prolongada de TREVICTA, a resposta do doente a uma dose ajustada pode não ser visível durante alguns meses (ver secção 5.2). Se o doente permanecer sintomático, os sintomas devem ser geridos de acordo com a prática clínica.

Mudança a partir de outros medicamentos antipsicóticos

Os doentes não devem mudar diretamente de outros medicamentos antipsicóticos, uma vez que a injeção trimestral de palmitato de paliperidona só deve ser iniciada após o doente estar estabilizado com a injeção mensal de palmitato de paliperidona.

Mudança a partir de TREVICTA para outros medicamentos antipsicóticos

Caso TREVICTA seja descontinuado, as suas características de libertação prolongada devem ser consideradas.

Mudança a partir de TREVICTA para injeção mensal de palmitato de paliperidona

Para mudar a partir de TREVICTA para a injeção mensal de palmitato de paliperidona, a injeção mensal de palmitato de paliperidona deve ser administrada na altura em que a próxima dose de TREVICTA era para ser administrada, utilizando uma dose 3,5 vezes inferior, conforme demonstrado na tabela seguinte. Não é necessária a dose de iniciação descrita na informação de prescrição da injeção mensal de palmitato de paliperidona. A injeção mensal de palmitato de paliperidona deve seguidamente continuar a ser doseada em intervalos mensais, conforme descrito na informação de prescrição.

Doses da injeção mensal de palmitato de paliperidona para doentes que mudaram a partir de TREVICTA

Se a última dose de TREVICTA é	Iniciar a injeção mensal de palmitato de paliperidona após 3 meses, com a dose seguinte
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Mudança a partir de TREVICTA para paliperidona diária oral em comprimidos de libertação prolongada

Para mudar a partir de TREVICTA para paliperidona em comprimidos de libertação prolongada, a dose diária de paliperidona em comprimidos de libertação prolongada deve ser iniciada 3 meses após a

última dose de TREVICTA e o tratamento deve ser continuado com paliperidona em comprimidos de libertação prolongada conforme descrito na tabela abaixo. A tabela seguinte fornece os regimes de conversão de dose recomendados para permitir que os doentes previamente estabilizados com diferentes doses de TREVICTA alcancem uma exposição de paliperidona semelhante com paliperidona em comprimidos de libertação prolongada.

Doses de paliperidona em comprimidos de libertação prolongada para doentes que mudaram a partir de TREVICTA*

	Número de semanas após a última dose de TREVICTA		
	Da Semana 12 à Semana 18, inclusive	Da Semana 19 à Semana 24, inclusive	Desde a Semana 25 em diante
Última dose de TREVICTA (Semana 0)	Dose diária de paliperidona em comprimidos de libertação prolongada		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Todas as doses de paliperidona, uma vez por dia, comprimidos de libertação prolongada, devem ser individualizadas para cada doente específico, tendo em conta variáveis tais como as razões para a mudança, resposta ao tratamento prévio com paliperidona, gravidade dos sintomas psicóticos e/ou propensão para efeitos indesejáveis.

Doses omitidas

Janela de dose

TREVICTA deve ser administrado uma vez em intervalos de 3 meses. Para evitar a omissão de doses de TREVICTA, os doentes podem receber a injeção até duas semanas antes ou depois dos 3 meses.

Doses omitidas

Se uma dose programada for omitida e o tempo desde a última injeção é	Ação
> 3½ meses até 4 meses	A injeção deve ser administrada assim que possível e depois ser retomado o esquema de injeções trimestrais.
4 meses a 9 meses	Utilize o regime de reinício recomendado indicado na tabela abaixo.
> 9 meses	Reiniciar o tratamento com a injeção mensal de palmitato de paliperidona conforme descrito na informação de prescrição desse medicamento. TREVICTA pode depois ser reiniciado após o doente ter sido adequadamente tratado com a injeção mensal de palmitato de paliperidona preferencialmente durante quatro meses ou mais.

Regime de reinício recomendado após omissão de TREVICTA por um período de 4 a 9 meses

Se a última dose de TREVICTA foi	Administrar uma injeção mensal de palmitato de paliperidona, duas doses com uma semana de intervalo (no músculo deltoide)		Depois administrar TREVICTA (no músculo deltoide ou glúteo)
	Dia 1	Dia 8	1 mês após o dia 8
175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	100 mg	525 mg

^a Ver também *Informação destinada a médicos ou profissionais de saúde* para seleção da agulha para injeção no músculo deltoide com base no peso corporal.

Populações especiais

Idosos

A eficácia e segurança em idosos > 65 anos não foram estabelecidas.

Em geral, a posologia recomendada de TREVICTA para doentes idosos com função renal normal é idêntica à dos doentes adultos jovens com função renal normal. Uma vez que os doentes idosos podem apresentar função renal diminuída, ver *Compromisso renal* abaixo para obter as recomendações posológicas para doentes com compromisso renal.

Compromisso renal

TREVICTA não foi estudado sem doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). No caso de doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min), a dose deve ser ajustada e o doente estabilizado com a injeção mensal de palmitato de paliperidona, e em seguida fazer a transição para TREVICTA.

A utilização de TREVICTA não é recomendada em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 50 ml/min).

Compromisso hepático

TREVICTA não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Com base na experiência com paliperidona oral, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Uma vez que a paliperidona não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se precaução no tratamento destes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de TREVICTA em crianças e adolescentes com idade < 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

TREVICTA destina-se apenas a utilização intramuscular. Não deve ser administrado por qualquer outra via. Cada injeção deve ser administrada apenas por um profissional de saúde que administra a dose completa numa injeção única. Deve ser injetado profunda e lentamente no músculo deltoide ou glúteo. A mudança do músculo glúteo para o deltoide (ou *vice versa*) deve ser considerada em futuras injeções em caso de desconforto no local de injeção (ver secção 4.8).

TREVICTA deve ser administrado utilizando apenas as agulhas de parede fina que são fornecidas com a embalagem de TREVICTA. As agulhas da embalagem da injeção mensal de palmitato de paliperidona ou outras agulhas disponíveis comercialmente não devem ser utilizadas na administração de TREVICTA (ver *Informação destinada a médicos ou profissionais de saúde*).

O conteúdo da seringa pré-cheia deve ser inspecionado visualmente antes da administração relativamente à presença de matérias estranhas e descoloração. **É importante agitar a seringa vigorosamente com a extremidade para cima e com movimentos do pulso durante, pelo menos, 15 segundos para garantir uma suspensão homogénea. TREVICTA deve ser administrado dentro de 5 minutos após a agitação.** Se passarem mais de 5 minutos antes da injeção, agitar de novo, vigorosamente, durante, pelo menos, 15 segundos para ressuspender o medicamento. (Ver a *Informação destinada a médicos ou profissionais de saúde*).

Administração no músculo deltoide

A agulha específica para administração de TREVICTA no músculo deltoide é determinada pelo peso do doente.

- Para doentes com peso ≥ 90 kg, deve ser utilizada a agulha de parede fina de 1½ polegadas, calibre 22 (0,72 mm x 38,1 mm).
- Para doentes com peso < 90 kg, deve ser utilizada a agulha de parede fina de 1 polegada, calibre 22 (0,72 mm x 25,4 mm).

Deve ser administrado no centro do músculo deltoide. As injeções no músculo deltoide devem ser alternadas entre os dois músculos deltoides.

Administração no músculo glúteo

A agulha a ser utilizada para a administração de TREVICTA no músculo glúteo é a agulha de parede fina de 1½ polegadas, calibre 22 (0,72 mm x 38,1 mm) independentemente do peso corporal. A administração deve ser efetuada no quadrante superior externo do músculo glúteo. As injeções no glúteo devem ser alternadas entre os dois músculos glúteos.

Administração incompleta

Para evitar a administração incompleta de TREVICTA, a seringa pré-cheia deve ser agitada vigorosamente durante, pelo menos, 15 segundos dentro de 5 minutos antes da administração para garantir uma suspensão homogénea. (ver *Informação destinada a médicos ou profissionais de saúde*).

No entanto, no caso de uma dose injetada incompleta, a dose que permanece na seringa não deve ser reinjetada e não deverá ser administrada outra dose, uma vez que é difícil estimar a proporção de dose efetivamente administrada. O doente deve ser cuidadosamente monitorizado e controlado de forma clínica apropriada até à próxima injeção trimestral de TREVICTA programada.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, à risperidona ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização em doentes que se encontrem num estado agitado agudo ou psicótico grave

TREVICTA não deve ser utilizado para gerir estados agitados agudos ou psicóticos graves quando é necessário o controlo imediato dos sintomas.

Intervalo QT

É necessária precaução quando paliperidona é prescrita a doentes com doença cardiovascular conhecida ou com história familiar de prolongamento do intervalo QT, e quando é administrado de forma concomitante com outros medicamentos que se supõe prolongarem o intervalo QT.

Síndrome Maligna dos Neurolépticos

Foi notificada a ocorrência de Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN), caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonómica, alteração do estado de consciência e níveis séricos elevados de creatina fosfoquinase, com paliperidona. Os sinais clínicos adicionais podem incluir mioglobulinúria (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais ou sintomas indicativos de SMN, a paliperidona deve ser descontinuada. A natureza de ação prolongada de TREVICTA deve ser considerada.

Discinesia tardia/sintomas extrapiramidais

Os medicamentos com propriedades antagonistas dos recetores da dopamina têm sido associados à indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, predominantemente da língua e/ou face. Caso surjam sinais e sintomas de discinesia tardia, a descontinuação de todos os antipsicóticos, incluindo a paliperidona, deve ser considerada. A natureza de ação prolongada de TREVICTA deve ser considerada.

É necessária precaução em doentes a receberem concomitantemente, psicoestimulantes (e.x. metilfenidato) e paliperidona, uma vez que podem surgir sintomas extrapiramidais quando se ajusta

um ou ambos os medicamentos. Recomenda-se a suspensão gradual do tratamento com estimulantes (ver secção 4.5).

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

Foram reportados casos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose com paliperidona. Doentes com história de redução clinicamente significativa da contagem de glóbulos brancos sanguíneos (GBS) ou de leucopenia/neutropenia induzida por medicamentos devem ser monitorizados durante os primeiros meses da terapêutica e deve ser considerada a descontinuação de TREVICTA aos primeiros sinais de redução clinicamente significativa de GBS, na ausência de outros fatores causais. Os doentes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e devem ser tratados imediatamente caso esses sintomas ou sinais ocorram. Os doentes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos $< 1 \times 10^9/l$) devem descontinuar TREVICTA e ter a sua contagem de GBS monitorizada até recuperação. A natureza de ação prolongada de TREVICTA deve ser considerada.

Reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade até mesmo em doentes que previamente toleravam risperidona oral ou paliperidona oral (ver secção 4.8).

Hiperglicemia e diabetes *mellitus*

A hiperglicemia, diabetes *mellitus* e exacerbação da diabetes preexistente, incluindo coma diabético e cetoacidose, foram notificadas com a paliperidona. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada de acordo com as orientações utilizadas para antipsicóticos. Os doentes tratados com TREVICTA devem ser monitorizados quanto a sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e os doentes com diabetes *mellitus* devem ser regularmente monitorizados quanto ao agravamento do controlo dos níveis de glucose.

Aumento de peso

Foi notificado um aumento de peso significativo com a utilização de TREVICTA. O peso deve ser monitorizado regularmente.

Utilização em doentes com tumores dependentes da prolactina

Estudos desenvolvidos com culturas de tecidos sugerem que o crescimento celular em tumores da mama em seres humanos pode ser estimulado pela prolactina. Embora ainda não tenha sido demonstrada uma associação clara entre a administração de antipsicóticos em estudos clínicos e epidemiológicos, recomenda-se precaução em doentes que apresentem antecedentes médicos relevantes. A paliperidona deve ser utilizada com precaução em doentes com um tumor preexistente dependente da prolactina.

Hipotensão ortostática

A paliperidona pode induzir hipotensão ortostática em alguns doentes devido à sua atividade bloqueadora alfa-adrenérgica. Nos ensaios clínicos de TREVICTA, 0,3% dos indivíduos notificaram reações adversas relacionadas com hipotensão ortostática. TREVICTA deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (por exemplo, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio ou isquemia, irregularidades na condução), doença cerebrovascular ou situações que predisponham o doente a hipotensão (por exemplo desidratação e hipovolémia).

Convulsões

TREVICTA deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de convulsões ou outras condições que possam potencialmente diminuir o limiar convulsivo.

Compromisso renal

As concentrações plasmáticas da paliperidona encontram-se aumentadas em doentes com compromisso renal. Para doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min) a dose deve ser ajustada e o doente estabilizado utilizando a injeção mensal de palmitato de paliperidona, e em seguida transferido para TREVICTA. TREVICTA não é recomendado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 50 ml/min). (Ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

Não existem dados disponíveis sobre doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh). Recomenda-se precaução caso seja utilizada paliperidona nestes doentes.

Doentes idosos com demência

TREVICTA não foi estudado em doentes idosos com demência. TREVICTA não é recomendado no tratamento de doentes idosos com demência devido ao aumento do risco de mortalidade global e reações adversas cerebrovasculares.

A experiência com risperidona descrita abaixo é considerada válida também para a paliperidona.

Mortalidade global

Numa meta-análise de 17 ensaios clínicos controlados, os doentes idosos com demência tratados com outros antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, aripiprazol, olanzapina e quetiapina, apresentaram um aumento do risco de mortalidade comparativamente ao placebo. Entre os doentes tratados com risperidona, a mortalidade foi de 4% comparativamente com 3,1% com placebo.

Reações adversas cerebrovasculares

Em ensaios clínicos aleatorizados e controlados com placebo, verificou-se um risco aproximadamente 3 vezes superior de reações adversas cerebrovasculares na população com demência em tratamento com alguns antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, aripiprazol e olanzapina. O mecanismo associado a este risco aumentado é desconhecido.

Doença de Parkinson e demência de corpos de Lewy

Os médicos devem ponderar os riscos e benefícios quando prescrevem TREVICTA a doentes com Doença de Parkinson ou Demência de Corpos de Lewy (DCL), dado que ambos os grupos podem apresentar um risco aumentado de Síndrome Maligna dos Neurolépticos, bem como uma maior sensibilidade aos antipsicóticos. A manifestação desta sensibilidade aumentada pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes, para além de sintomas extrapiramidais.

Priapismo

A indução de priapismo foi notificada com medicamentos antipsicóticos (incluindo a paliperidona) com efeitos bloqueadores alfa-adrenérgicos. Os doentes devem ser informados que deverão procurar cuidados médicos urgentes no caso de o priapismo não desaparecer no prazo de 4 horas.

Regulação da temperatura corporal

A disrupção da capacidade do organismo reduzir a temperatura corporal central foi associada aos medicamentos antipsicóticos. Recomendam-se cuidados apropriados ao prescrever TREVICTA a doentes que possam vir a sofrer situações que contribuam para um aumento da temperatura corporal central, como por exemplo exercício físico enérgico, exposição a calor extremo, toma de medicamentos concomitantes com atividade anticolinérgica ou que estejam sujeitos a desidratação.

Tromboembolismo venoso

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes em tratamento com antipsicóticos apresentam frequentemente fatores de risco para TEV adquiridos, devem ser identificados todos os possíveis fatores de risco para TEV antes e durante o tratamento com TREVICTA e devem ser consideradas medidas preventivas.

Efeito antiemético

Observou-se um efeito antiemético em estudos pré-clínicos com paliperidona. Caso este efeito ocorra em seres humanos, pode camuflar os sinais e sintomas de sobredosagem de determinados medicamentos ou de patologias como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

Administração

Devem ser tomadas precauções para evitar a injeção inadvertida de TREVICTA num vaso sanguíneo.

Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória

Foi observada Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (SIFI) durante a cirurgia às cataratas em doentes tratados com medicamentos com efeito antagonista alfa 1a-adrenérgico, tais como TREVICTA (ver secção 4.8).

A SIFI pode aumentar o risco de complicações oculares durante e após a cirurgia. O cirurgião oftálmico deve ser informado da utilização atual ou passada de medicamentos com efeito antagonista alfa 1a-adrenérgico antes da cirurgia. O potencial benefício da interrupção da terapêutica bloqueadora alfa 1 antes da cirurgia às cataratas não foi estabelecido e deverá ser ponderado relativamente ao risco de interrupção da terapêutica antipsicótica.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Recomenda-se precaução ao prescrever TREVICTA juntamente com medicamentos que prolonguem o intervalo QT, como por exemplo antiarrítmicos de classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) e antiarrítmicos de classe III (por exemplo amiodarona, sotalol), alguns anti-histamínicos, alguns antibióticos (por exemplo fluoroquinolonas), alguns outros antipsicóticos e alguns antimaláricos (por exemplo mefloquina). Esta lista é indicativa e não exaustiva.

Potencial de TREVICTA para afetar outros medicamentos

Não é esperado que a paliperidona cause interações farmacocinéticas clinicamente importantes com medicamentos que são metabolizados por isoenzimas do citocromo P450.

Tendo em conta os efeitos primários da paliperidona no sistema nervoso central (SNC) (ver secção 4.8), TREVICTA deve ser utilizado com precaução quando combinado com outros medicamentos de ação central, como por exemplo ansiolíticos, a maioria dos antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. ou álcool.

A paliperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas da dopamina. Caso esta combinação seja considerada necessária, especialmente no caso da doença de Parkinson em fase terminal, deverá ser prescrita a dose mínima eficaz de cada tratamento.

Devido ao seu potencial para induzir hipotensão ortostática (ver secção 4.4), pode ser observado um efeito aditivo quando TREVICTA é administrado com outros medicamentos que apresentem o mesmo potencial, por exemplo, outros antipsicóticos, tricíclicos.

Recomenda-se precaução quando a paliperidona é associada a outros medicamentos conhecidos por baixarem o limiar convulsivo (ou seja, fenotiazinas ou butirofenonas, tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina - SSRIs, tramadol, mefloquina, etc.).

A administração concomitante de paliperidona oral, comprimidos de libertação prolongada, no estado estacionário (12 mg uma vez por dia) com divalproato de sódio, comprimidos de libertação prolongada (500 mg a 2000 mg uma vez por dia) não afetou a farmacocinética do valproato no estado estacionário.

Não foi realizado qualquer estudo sobre a interação de TREVICTA e lítio, no entanto, não é provável a ocorrência de uma interação farmacocinética.

Potencial de outros medicamentos para afetar TREVICTA

Os estudos *in vitro* indicam que o CYP2D6 e o CYP3A4 podem estar minimamente envolvidos no metabolismo da paliperidona, mas não existem indicações *in vitro* ou *in vivo* de que estas isoenzimas desempenhem um papel significativo no metabolismo da paliperidona. A administração concomitante de paliperidona oral com paroxetina, um inibidor potente do CYP2D6, não apresentou qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da paliperidona.

A administração concomitante de paliperidona oral de libertação prolongada, uma vez por dia, com 200 mg de carbamazepina, duas vezes por dia, causou uma diminuição de, aproximadamente, 37% na média da C_{max} no estado estacionário e da AUC da paliperidona. Esta diminuição é causada em grande parte por um aumento de 35% na depuração renal da paliperidona, provavelmente como resultado da indução da glicoproteína P (P-gp) renal pela carbamazepina. Uma pequena redução da quantidade de substância ativa excretada, na forma inalterada, na urina sugere que houve pouco efeito no metabolismo do CYP ou na biodisponibilidade da paliperidona durante a administração concomitante com carbamazepina. Podem ocorrer reduções acentuadas das concentrações plasmáticas de paliperidona com doses mais elevadas de carbamazepina. No início da administração da carbamazepina, a dose de TREVICTA deve ser reavaliada e aumentada, se necessário. De modo oposto, em caso de descontinuação da carbamazepina, a dose de TREVICTA deve ser reavaliada e diminuída, se necessário. A natureza de ação prolongada de TREVICTA deve ser considerada.

A administração concomitante de uma dose única de paliperidona oral na forma de comprimido de libertação prolongada de 12 mg com divalproato de sódio, comprimidos de libertação prolongada (dois comprimidos de 500 mg uma vez por dia) resultou no aumento de, aproximadamente, 50% da C_{max} e da AUC da paliperidona, provavelmente devido ao aumento da absorção oral. Uma vez que não se observou qualquer efeito na depuração sistémica, não se espera uma interação clinicamente significativa entre os comprimidos de libertação prolongada de divalproato de sódio e a injeção intramuscular de TREVICTA. Esta interação não foi estudada com TREVICTA.

Utilização concomitante de TREVICTA com risperidona ou com paliperidona oral

Uma vez que a paliperidona é o metabolito ativo principal da risperidona, é necessário precaução quando TREVICTA é administrado concomitantemente com risperidona ou com paliperidona oral por longos períodos de tempo. Os dados de segurança relativos à utilização concomitante de TREVICTA com outros antipsicóticos são limitados.

Uso concomitante de TREVICTA com psicoestimulantes

A utilização combinada de psicoestimulantes (e.x. metilfenidato) com paliperidona pode levar a sintomas extrapiramidais após alteração de um ou de ambos os tratamentos (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de paliperidona durante a gravidez. O palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular e a paliperidona administrada por via oral não mostraram ser teratogênicos em estudos com animais, mas foram observados outros tipos de toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a paliperidona estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremores, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados. TREVICTA não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja necessário.

Uma vez que a paliperidona foi detetada no plasma até 18 meses após uma dose única de TREVICTA, a natureza de ação prolongada de TREVICTA deve ser considerada, porque a exposição materna a TREVICTA antes e durante a gravidez pode conduzir a reações adversas no recém-nascido.

Amamentação

A paliperidona é excretada no leite materno numa quantidade tal, que torna provável a existência de efeitos no lactente amamentado, caso as doses terapêuticas sejam administradas a mulheres em amamentação. Uma vez que a paliperidona foi detetada no plasma até 18 meses após a administração de uma dose única de TREVICTA, a natureza de ação prolongada de TREVICTA deve ser considerada, visto que os lactentes amamentados podem estar em risco inclusivamente devido a administrações de TREVICTA ocorridas muito tempo antes do início da amamentação. TREVICTA não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não se observaram efeitos relevantes nos estudos não clínicos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A paliperidona pode ter uma influência ligeira ou moderada na capacidade de condução e utilização de máquinas devido ao potencial efeito no sistema nervoso e efeitos visuais, como sedação, sonolência, síncope e visão desfocada (ver secção 4.8). Assim, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até que a sua suscetibilidade individual a TREVICTA seja conhecida.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente observadas, notificadas em $\geq 5\%$ dos doentes em dois ensaios clínicos controlados, com dupla ocultação, de TREVICTA foram aumento de peso, infeção das vias respiratórias superiores, ansiedade, cefaleia, insónia e reação no local de injeção.

Lista tabular de reações adversas

As seguintes reações adversas são todas aquelas que foram notificadas com paliperidona e cuja frequência por categoria foi estimada a partir dos ensaios clínicos com palmitato de paliperidona. São aplicados os seguintes termos e frequências: *muito frequentes* ($\geq 1/10$); *frequentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *pouco frequentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); *muito raras* ($< 1/10\ 000$) e *desconhecido* (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido ^a
Infeções e infestações		infecção das vias respiratórias superiores, infecção do trato urinário, vírus influenza	pneumonia, bronquite, infecção das vias respiratórias, sinusite, cistite, infecção do ouvido, amigdalite, onicomicose, celulite, abscesso subcutâneo	infecção ocular, acarodermatite	
Doenças do sangue e do sistema linfático			redução da contagem dos glóbulos brancos, anemia	neutropenia, trombocitopenia, aumento da contagem dos eosinófilos	agranulocitose
Doenças do sistema imunitário			hipersensibilidade		reação anafilática
Doenças endócrinas		hiperprolactinemi ^a ^b		secreção inapropriada de hormona antidiurética, presença de glucose na urina	
Doenças do metabolismo e da nutrição		hiperglicemia, aumento de peso, diminuição de peso, diminuição do apetite	diabetes <i>mellitus</i> ^d , hiperinsulinemia, aumento do apetite, anorexia, aumento dos triglicéridos no sangue, aumento de colesterol no sangue	cetoacidose diabética, hipoglicemia, polidipsia	intoxicação por água
Perturbações do foro psiquiátrico	insónia ^c	agitação, depressão, ansiedade	distúrbios do sono, mania, diminuição da libido, nervosismo, pesadelos	catatonia, estado confusional, sonambulismo, diminuição da manifestação de emoções, anorgasmia	perturbações alimentares ligadas ao sono
Doenças do sistema nervoso		parkinsonismo ^c , acatisia ^c , sedação/sonolência, distonia ^c , tonturas, discinesia ^c , tremores, cefaleia	discinesia tardia, síncope, hiperatividade psicomotora, tonturas posturais, distúrbios de atenção, disartria, digeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome maligna dos neurolépticos, isquémia cerebral, sem resposta a estímulos, perda de consciência, diminuição do nível de consciência, convulsões ^e , distúrbios de equilíbrio, coordenação anormal, titubação da cabeça	coma diabético
Afeções oculares			visão turva, conjuntivite, olho seco	glaucoma, distúrbios do movimento ocular, crises oculogiras, fotofobia, aumento do lacrimejo, hiperemia ocular	síndrome da íris flácida (intraoperatória)
Afeções do ouvido e do labirinto			vertigens, zumbido, dor de ouvido		

Doenças cardíacas		taquicardia	bloqueio auriculoventricular, distúrbios na condução, QT prolongado no eletrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, eletrocardiograma anormal, palpitações	fibrilhação auricular, arritmia sinusal	
Vasculopatias		hipertensão	hipotensão, hipotensão ortostática	embolismo pulmonar, trombose venosa, rubor	isquemia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		tosse, congestão nasal	dispneia, dor faringolaríngea, epistaxes	síndrome da apneia do sono, congestão pulmonar, congestão das vias respiratórias, crepitações, sibilos	hiperventilação, pneumonia por aspiração, disфонia
Doenças gastrointestinais		dor abdominal, vômitos, náusea, obstipação, diarreia, dispepsia, dor de dentes	desconforto abdominal, gastroenterite, disfagia, boca seca, flatulência	pancreatite, obstrução intestinal, língua inchada, incontinência fecal, fecaloma, queilite	íleo
Afeções hepatobiliares		aumento das transaminases	aumento da gama-glutamyltransferase, aumento de enzimas hepáticas		icterícia
Afeções da pele e dos tecidos subcutâneos			urticária, prurido, erupção cutânea, alopecia, eczema, pele seca, eritema, acne	erupção medicamentosa, hiperqueratose, dermatite seborreica, caspa	síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, angioedema, descoloração da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dor musculoesquelética, dorsalgia, artralgia	aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, espasmos musculares, rigidez articular, fraqueza muscular	rabdomiólise, inchaço das articulações	postura anormal
Doenças renais e urinárias			incontinência urinária, polaquiúria, disúria	retenção urinária	
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais					síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama		amenorreia	disfunção erétil, alterações da ejaculação, alterações menstruais, ginecomastia, galactorreia, disfunção sexual, mastalgia	priapismo, desconforto mamário, ingurgitamento mamário, aumento mamário, corrimento vaginal	

Perturbações gerais e alterações no local de administração		pirexia, astenia, fadiga, reação no local de injeção	edema da face, edema ^c , aumento da temperatura corporal, alteração da marcha, dor no peito, desconforto no peito, mal-estar generalizado, induração	hipotermia, arrepios, síndrome de privação de fármacos, abscesso no local de injeção, celulite no local de injeção, quisto no local da injeção, hematoma no local de injeção	diminuição da temperatura corporal, necrose no local de injeção, úlcera no local de injeção
Lesões, intoxicações e complicações de intervenções			queda		

^a A frequência das reações adversas é qualificada como “Desconhecida” uma vez que não foram observadas nos ensaios clínicos com palmitato de paliperidona. Estas reações adversas resultaram de notificações espontâneas pós-comercialização e a frequência não pode ser determinada, ou resultaram de dados de risperidona (qualquer formulação) ou paliperidona oral em ensaios clínicos e/ou notificações pós-comercialização.

^b Consultar abaixo “Hiperprolactinemia”.

^c Consultar abaixo “Sintomas extrapiramidais”.

^d Em ensaios controlados por placebo, foi notificada diabetes *mellitus* em 0,32% dos indivíduos tratados com a injeção mensal de palmitato de paliperidona comparativamente a uma taxa de 0,39% do grupo placebo. A incidência global de todos os ensaios clínicos foi de 0,65% em todos os indivíduos tratados com a injeção mensal de palmitato de paliperidona.

^e **Insónia inclui:** insónia inicial, insónia intermédia; **Convulsão inclui:** convulsões de grande mal; **Edema inclui:** edema generalizado, edema periférico, edema depressível; **Distúrbio menstrual inclui:** atraso na menstruação, menstruação irregular, oligomenorreia

Efeitos indesejáveis observados com formulações de risperidona

A paliperidona é um metabolito ativo da risperidona, portanto, os perfis de reações adversas destes compostos (incluindo das formulações oral e injetável) são relevantes um para o outro.

Descrição de algumas das reações adversas

Reação anafilática

Foram notificados casos raros de reação anafilática após injeção mensal com palmitato de paliperidona durante a experiência pós-comercialização em doentes que previamente toleravam risperidona oral e paliperidona oral (ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Nos ensaios clínicos de TREVICTA, 5,3% dos indivíduos notificaram reações adversas relacionadas com o local de injeção. Nenhum destes acontecimentos foi grave ou conduziu a descontinuação. Com base nos dados dos investigadores reações como endurecimento, vermelhidão e inchaço foram inexistentes ou moderadas em $\geq 95\%$ das avaliações. A dor no local de injeção avaliada pelo doente, com base numa escala visual analógica, foi reduzida e diminuiu em intensidade ao longo do tempo.

Sintomas extrapiramidais (EPS)

Nos ensaios clínicos de TREVICTA, foi notificado acatisia, discinesia, distonia, parkinsonismo e tremores em 3,9%, 0,8%, 0,9%, 3,6% e 1,4% dos indivíduos, respetivamente.

Os EPS incluíram uma análise agrupada dos seguintes termos: parkinsonismo (inclui alterações extrapiramidais, sintomas extrapiramidais, fenómeno *on-off*, doença de Parkinson, crises parkinsonianas, hipersecreção salivar, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, sialorreia, rigidez em roda dentada, bradicinesia, hipocinesia, face tipo “máscara”, tensão muscular, acinesia, rigidez da nuca, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflexo da glabella anormal, tremor de repouso parkinsoniano, acatisia (inclui acatisia, inquietação, hipercinesia e síndrome das pernas inquietas), discinesia (discinesia, coreia, alterações dos movimentos, espasmos musculares, coreoatetose, atetose, e mioclonus), distonia (inclui distonia, espasmo cervical, emprostotono, crise oculogírica, distonia oromandibular, risus sardonicus, tétano, hipertonia, torcicolo, contração muscular involuntária,

contratura muscular, blefaroespasma, rotação ocular, paralisia da língua, espasmo facial, laringoespasmos, miotonia, opistótonos, espasmo da orofaringe, pleurotonus, espasmo da língua e trismus) e tremores.

Aumento de peso

Num estudo de descontinuação, aleatorizado, de longa duração, foram notificados aumentos anormais $\geq 7\%$ no peso corporal em 10% dos indivíduos no grupo de TREVICTA e em 1% dos indivíduos do grupo de placebo, entre o nível basal com dupla-ocultação e o final do estudo em dupla-ocultação. Por outro lado, entre o nível basal com dupla-ocultação e o final do estudo em dupla-ocultação, foram notificadas diminuições anormais no peso corporal ($\geq 7\%$) em 1% dos indivíduos do grupo de TREVICTA e em 8% dos indivíduos do grupo de placebo. A média de variações no peso corporal, entre o nível basal com dupla-ocultação e o final do estudo em dupla-ocultação, foi de +0,94 kg e -1,28 kg para os grupos de TREVICTA e placebo, respetivamente.

Hiperprolactinemia

Durante a fase de dupla-ocultação de um estudo de descontinuação, aleatorizado, de longa duração, foram observadas elevações nos níveis de prolactina acima do intervalo de referência ($> 13,13$ ng/ml nos homens e $> 26,72$ ng/ml nas mulheres), numa maior percentagem de homens e mulheres no grupo de TREVICTA em comparação com o grupo de placebo (9% vs. 3% e 5% vs. 1%, respetivamente). No grupo de TREVICTA, a média da variação entre o nível basal com dupla-ocultação e o final do estudo em dupla-ocultação foi de +2,90 ng/ml para os homens (vs. -10,26 ng/ml no grupo de placebo) e +7,48 ng/ml para as mulheres (vs. -32,93 ng/ml no grupo de placebo). No grupo de TREVICTA, uma mulher (2,4%) teve uma reação adversa de amenorreia, enquanto que não foram observadas quaisquer reações adversas potencialmente relacionadas com a prolactina nas mulheres do grupo de placebo. Não ocorreram reações adversas potencialmente relacionadas com a prolactina entre os homens de ambos os grupos.

Efeitos de classe

Pode ocorrer prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular), morte súbita inexplicável, paragem cardíaca e *Torsade de pointes* com antipsicóticos.

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolia pulmonar e de trombose venosa profunda, com medicamentos antipsicóticos (frequência desconhecida).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

De uma maneira geral, os sinais e sintomas esperados são os resultantes de uma exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos da paliperidona, isto é, sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão, prolongamento do intervalo QT e sintomas extrapiramidais. Foi notificada a ocorrência de *Torsade de pointes* e fibrilhação ventricular relacionada com sobredosagem de paliperidona oral, num doente. Em caso de sobredosagem aguda, deve ser considerada a possibilidade de envolvimento de múltiplos medicamentos.

Gestão

Deve ser tida em conta a natureza de libertação prolongada do medicamento e a semivida de eliminação prolongada da paliperidona, aquando da avaliação das necessidades de tratamento e recuperação. Não existe um antídoto específico para a paliperidona. Devem ser utilizadas medidas de suporte gerais. Deve estabelecer-se e manter-se uma via respiratória desimpedida e assegurar uma oxigenação e ventilação adequadas.

A monitorização cardiovascular deve ser iniciada imediatamente e deve incluir uma monitorização eletrocardiográfica contínua para detetar possíveis arritmias. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados através de medidas apropriadas, tais como fluido intravenoso e/ou agentes simpatomiméticos. Em caso de sintomas extrapiramidais graves, devem ser administrados agentes anticolinérgicos. A supervisão e monitorização atentas devem ser mantidas até à recuperação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, outros antipsicóticos. Código ATC: N05AX13

TREVICTA contém uma mistura racémica de (+)- e (-)- de paliperidona.

Mecanismo de ação

A paliperidona é um agente bloqueador seletivo dos efeitos da monoamina, cujas propriedades farmacológicas são diferentes das dos neurolépticos tradicionais. A paliperidona liga-se fortemente a recetores serotoninérgicos 5-HT₂ e dopaminérgicos D₂. A paliperidona também bloqueia os recetores alfa 1-adrenérgicos e, em menor extensão, os recetores histaminérgicos H₁ e alfa 2-adrenérgicos. A atividade farmacológica dos enantiómeros (+)- e (-)- da paliperidona é qualitativa e quantitativamente semelhante.

A paliperidona não se liga aos recetores colinérgicos. Embora a paliperidona seja um forte antagonista D₂, o que leva a crer que alivia os sintomas da esquizofrenia, causa menos catalepsia e reduz a função motora em menor extensão do que os neurolépticos tradicionais. O controlo do antagonismo central da serotonina pode reduzir a tendência da paliperidona em causar efeitos indesejáveis extrapiramidais.

Eficácia clínica

A eficácia de TREVICTA no tratamento de manutenção da esquizofrenia em indivíduos que tenham sido adequadamente tratados durante, pelo menos, quatro meses, com a injeção mensal de palmitato de paliperidona e as duas últimas administrações da mesma dosagem, foi avaliada num estudo de descontinuação de longa duração, aleatorizado, de dupla ocultação e controlado com placebo e num estudo de não-inferioridade, de longa duração, de dupla ocultação e com controlo ativo. Para ambos os estudos, o resultado primário foi estabelecido com base na recidiva.

No estudo de descontinuação aleatorizado de longa duração, 506 doentes adultos que cumpriram os critérios do DSM-IV para a esquizofrenia, foram incluídos na fase de transição aberta e tratados com doses flexíveis da injeção mensal de palmitato de paliperidona administrada no músculo deltoide ou glúteo (50-150 mg) durante 17 semanas (ajustes de dose ocorridos nas semanas 5 e 9). Um total de 379 indivíduos recebeu posteriormente uma dose única de TREVICTA, no músculo deltoide ou no glúteo, numa fase de estabilização aberta (a dose foi 3,5 vezes a última dose da injeção mensal de palmitato de paliperidona). Os indivíduos considerados clinicamente estáveis no final da fase de estabilização de 12 semanas, foram depois aleatorizados 1:1 para o grupo de TREVICTA ou placebo, numa fase de dupla ocultação de duração variável (a dose de TREVICTA foi a mesma que a última dose recebida durante a fase de estabilização; esta dose manteve-se fixa durante toda a fase de dupla

ocultação). Neste período, 305 doentes sintomaticamente estáveis foram aleatorizados para continuar o tratamento com TREVICTA (n = 160) ou placebo (n = 145) até recidiva, descontinuação precoce ou fim do estudo. A variável primária de eficácia foi o tempo até à primeira recidiva. O estudo foi finalizado com base na análise intermédia previamente planeada, conduzida quando 283 indivíduos foram aleatorizados e quando foram observados 42 acontecimentos de recidiva.

Tendo como base a análise final (N = 305), 42 indivíduos (29,0%) no grupo placebo e 14 indivíduos (8,8%) no grupo de TREVICTA sofreram um acontecimento de recidiva durante a fase de dupla ocultação. A probabilidade de risco foi de 3,81 (IC de 95%: 2,08, 6,99) indicando uma diminuição de 74% no risco de recidiva com TREVICTA em comparação com placebo. A curva de Kaplan Meier relativa ao tempo até recidiva por grupo de tratamento é apresentada na Figura 1. Verificou-se uma diferença significativa ($p < 0,0001$) entre os dois grupos de tratamento no tempo até recidiva favorável para TREVICTA. O tempo até recidiva no grupo placebo (mediana de 395 dias) foi significativamente inferior ao observado no grupo de TREVICTA (a mediana não pôde ser estimada devido à percentagem reduzida de indivíduos com recidiva [8,8%]).

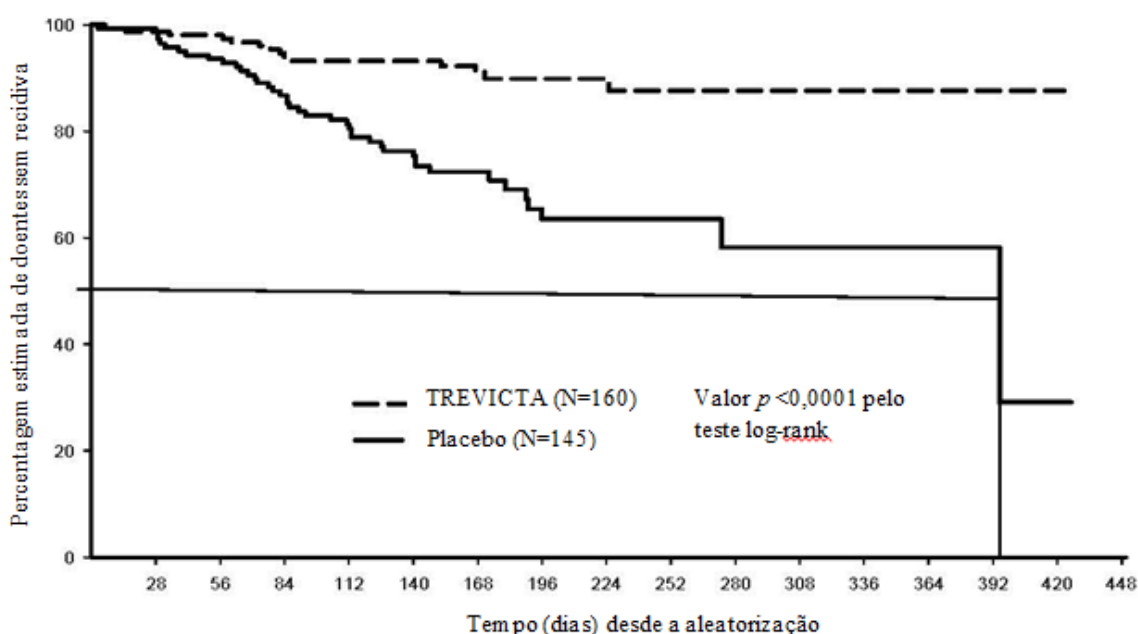


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier relativa ao tempo até recidiva – Análise final

No estudo de não-inferioridade, 1429 indivíduos com doença aguda (média da pontuação total PANSS no nível basal: 85,7) que cumpriram os critérios DSM-IV para a esquizofrenia, foram incluídos na fase aberta e tratados com a injeção mensal de palmitato de paliperidona durante 17 semanas. A dose podia ser ajustada (i.e., 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg) à semana 5 e 9 injeções, e o local de injeção podia ser o deltoide ou o glúteo. Para os indivíduos que cumpriram os critérios de aleatorização nas semanas 14 e 17, 1016 foram aleatorizados na proporção de 1:1 para continuarem a receber as injeções mensais de palmitato de paliperidona ou para mudarem para TREVICTA, com uma dose 3,5 vezes a da semana 9 e 13 de injeção mensal de palmitato de paliperidona durante 48 semanas. Os indivíduos receberam TREVICTA uma vez em intervalos de 3 meses e receberam uma injeção de placebo nos outros meses para manter a ocultação. O parâmetro primário de eficácia foi a percentagem de indivíduos que não teve recidiva ao final das 48 semanas da fase de dupla ocultação, com base na curva de Kaplan-Meier estimada às 48 semanas (TREVICTA: 91,2%, palmitato de paliperidona injeção mensal: 90,0%). A mediana de tempo até recidiva em ambos os grupos não pôde ser estimada devido à percentagem reduzida de indivíduos com recidiva. A diferença (IC de 95%) entre os grupos de tratamento foi de 1,2% (-2,7%, 5,1%), satisfazendo os critérios de não-inferioridade com base numa margem de -10%. Assim, o grupo de tratamento com TREVICTA demonstrou não-inferioridade ao da injeção mensal de palmitato de paliperidona. As melhorias no funcionamento, medidas pela escala de Desempenho Pessoal e Social (PSP), que foram observadas durante a fase de estabilização aberta, foram mantidas durante a fase de dupla ocultação em ambos os grupos de tratamento.

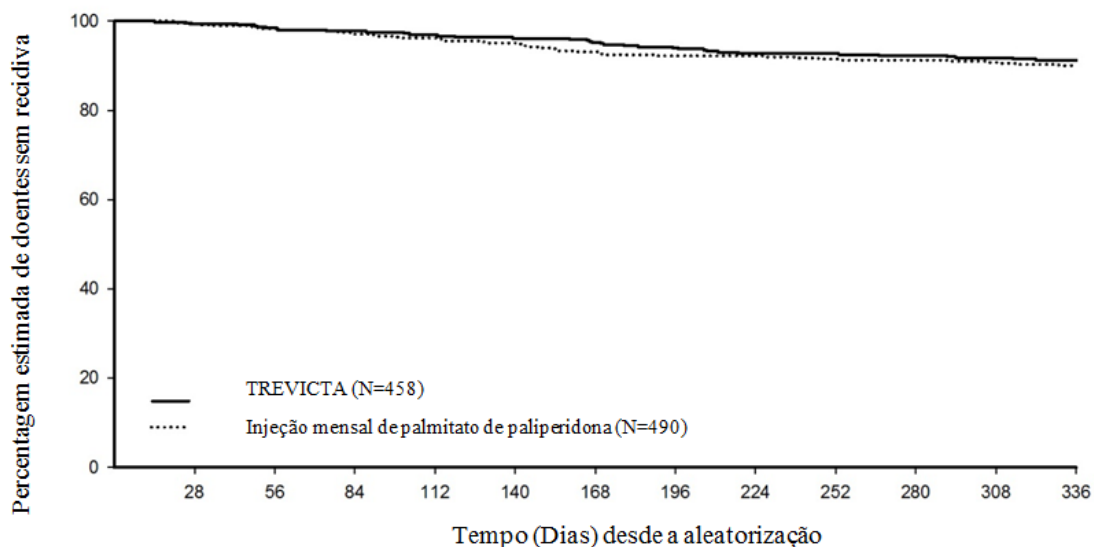


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier relativa ao tempo até recorrência, comparando TREVICTA com a injeção mensal de palmitato de paliperidona

Os resultados de eficácia foram consistentes entre os subgrupos populacionais (sexo, idade e raça) em ambos os estudos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com TREVICTA em todos os subgrupos da população pediátrica com esquizofrenia. (Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Devido à sua solubilidade em água ser extremamente reduzida, a formulação trimestral de palmitato de paliperidona dissolve-se lentamente após a injeção intramuscular, antes de ser hidrolisado em paliperidona e absorvido pela circulação sistémica. A libertação da substância ativa começa logo no dia 1 e dura, pelo menos, 18 meses.

Os dados apresentados neste parágrafo são baseados numa análise farmacocinética populacional. Após uma dose intramuscular única de TREVICTA, as concentrações plasmáticas de paliperidona aumentam gradualmente até atingir as concentrações máximas plasmáticas, a um $T_{m\acute{a}x}$ médio de 30-33 dias. Após injeção intramuscular de TREVICTA, em doses de 175-525 mg no músculo deltoide, em média, foi observada uma C_{max} 11-12% superior em comparação com a injeção no músculo glúteo. O perfil de libertação e o regime posológico de TREVICTA resultam em concentrações terapêuticas sustentadas. A exposição total da paliperidona após a administração de TREVICTA foi proporcional à dose, num intervalo de doses de 175-525 mg, e aproximadamente proporcional à dose para a C_{max} . A relação média "pico/vale" no estado estacionário para uma dose de TREVICTA foi de 1,6 após a administração no glúteo e de 1,7 após a administração no músculo deltoide.

A ligação da paliperidona racémica às proteínas plasmáticas é de 74%.

Após a administração de TREVICTA, os enantiómeros (+) e (-) da paliperidona convertem-se entre si, atingindo uma relação (+) para (-) da AUC de, aproximadamente, 1,7-1,8.

Biotransformação e eliminação

Num estudo com ¹⁴C-paliperidona oral de libertação imediata, uma semana após a administração de uma dose oral única de 1 mg de ¹⁴C-paliperidona de libertação imediata, 59% da dose foi excretada inalterada na urina, indicando que a paliperidona não é extensivamente metabolizada pelo fígado. Aproximadamente 80% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e 11% nas fezes. Foram identificadas quatro vias metabólicas *in vivo*, nenhuma das quais foi responsável por mais de 10% da dose: desalquilação, hidroxilação, desidrogenação e cisão benzisoxazólica. Embora os estudos *in vitro* sugerissem um papel para o CYP2D6 e para o CYP3A4 no metabolismo da paliperidona, não existem evidências *in vivo* de que estas isoenzimas desempenhem um papel significativo no metabolismo da paliperidona. As análises farmacocinéticas populacionais não indicam uma diferença perceptível entre metabolizadores extensos e metabolizadores fracos de substratos do CYP2D6, na depuração aparente da paliperidona após administração da paliperidona oral. Estudos *in vitro* nos microsomas hepáticos humanos demonstraram que a paliperidona não inibe substancialmente o metabolismo de medicamentos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5.

Estudos *in vitro* demonstraram que a paliperidona, em concentrações elevadas, é um substrato da P-gp e um inibidor fraco da P-gp. Não estão disponíveis dados *in vivo* e a relevância clínica é desconhecida.

Com base na análise farmacocinética populacional, a semivida média aparente da paliperidona após a administração de TREVICTA no intervalo de doses de 175-525 mg oscilou entre 84-95 dias após injeções no deltóide e 118-139 dias após injeções no glúteo.

Injeção trimestral de palmitato de paliperidona de ação prolongada versus outras formulações de paliperidona

TREVICTA foi concebido para libertar paliperidona durante o período de três meses, enquanto que a injeção mensal de paliperidona é administrada numa base mensal. Quando administrado em doses que são 3,5 vezes mais elevadas do que a dose correspondente da injeção mensal de palmitato de paliperidona (ver secção 4.2), TREVICTA resulta em exposições à paliperidona semelhantes às obtidas com as correspondentes doses mensais da injeção mensal de palmitato de paliperidona e ao correspondente às doses de uma vez por dia dos comprimidos de libertação prolongada de paliperidona. O intervalo de exposição de TREVICTA está dentro do intervalo de exposição para as dosagens aprovadas de paliperidona em comprimidos de libertação prolongada.

Compromisso hepático

A paliperidona não é extensivamente metabolizada no fígado. Embora TREVICTA não tenha sido estudado em doentes com afeção hepática, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada. Num estudo com paliperidona oral realizado em indivíduos com afeção hepática moderada (classe B de Child-Pugh), as concentrações plasmáticas de paliperidona livre foram semelhantes às encontradas em indivíduos saudáveis. A paliperidona não foi estudada em doentes com afeção hepática grave.

Compromisso renal

TREVICTA não foi sistematicamente estudado em doentes com compromisso renal. A distribuição de uma dose única oral de 3 mg de paliperidona, em comprimidos de libertação prolongada, foi estudada em indivíduos com diferentes graus de função renal. A eliminação da paliperidona diminuiu com a redução da depuração da creatinina estimada. A depuração total de paliperidona foi reduzida em indivíduos com compromisso da função renal em 32%, em média, no caso de compromisso renal ligeiro (CrCl = 50 a < 80 ml/min), 64% no caso de compromisso renal moderado (CrCl = 30 a < 50 ml/min) e 71% no caso de compromisso renal grave (CrCl = 10 a < 30 ml/min), correspondendo a um aumento médio da exposição (AUC_{inf}) em 1,5, 2,6 e 4,8 vezes, respetivamente, quando comparado com indivíduos saudáveis.

Idosos

A análise farmacocinética populacional não revelou qualquer indício de diferenças na farmacocinética relacionadas com a idade.

Índice de Massa Corporal (IMC)/Peso corporal

Foi observada uma C_{max} inferior em indivíduos com excesso de peso ou obesos. No estado estacionário aparente com TREVICTA, as concentrações mínimas foram semelhantes entre os indivíduos com peso normal, excesso de peso e obesos.

Raça

A análise farmacocinética populacional não revelou qualquer indício de diferenças na farmacocinética relacionadas com a raça.

Sexo

A análise farmacocinética populacional não revelou qualquer indício de diferenças na farmacocinética relacionadas com o sexo.

Hábitos tabágicos

Com base nos estudos *in vitro* que utilizaram enzimas hepáticas humanas, verificou-se que a paliperidona não é um substrato para o CYP1A2; assim, o tabagismo não deve exercer qualquer efeito na farmacocinética da paliperidona. O efeito do tabagismo na farmacocinética da paliperidona não foi estudado com TREVICTA. Uma análise farmacocinética populacional baseada nos dados de paliperidona oral, em comprimidos de libertação prolongada, revelou uma exposição ligeiramente inferior à paliperidona nos fumadores, quando comparado com não fumadores. É provável que a diferença não seja clinicamente relevante.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida de palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular (formulação mensal) e de paliperidona administrada oralmente realizados em ratos e cães demonstraram principalmente efeitos farmacológicos, tais como sedação e efeitos mediados pela prolactina nas glândulas mamárias e genitais. Em animais tratados com palmitato de paliperidona, foi observada uma reação inflamatória no local da injeção intramuscular. Ocasionalmente ocorreu a formação de abscessos.

Em estudos de reprodução em ratos realizados com a risperidona oral, a qual é extensivamente convertida em paliperidona nos ratos e nos seres humanos, foram observados efeitos adversos no peso aquando do nascimento e na sobrevivência das crias. Não foi observada embriotoxicidade ou malformações após a administração intramuscular de palmitato de paliperidona em fêmeas de rato grávidas até à dose máxima (160 mg/kg/dia), correspondente a 2,2 vezes o nível de exposição em seres humanos com a dose máxima recomendada de 525 mg. Outros antagonistas da dopamina, quando administrados em fêmeas grávidas, causaram efeitos negativos na aprendizagem e desenvolvimento motor das crias.

O palmitato de paliperidona e a paliperidona não foram genotóxicos. Nos estudos de carcinogenicidade oral da risperidona realizado em ratos e ratinhos, foram observados aumentos dos adenomas da glândula pituitária (ratinhos), adenomas das glândulas endócrinas pancreáticas (ratos) e adenomas das glândulas mamárias (ambas as espécies). O potencial carcinogénico do palmitato de paliperidona injetado por via intramuscular foi avaliado em ratos. Ocorreu um aumento estatisticamente significativo dos adenocarcinomas das glândulas mamárias em ratos fêmea com as doses de 10, 30 e 60 mg/kg/mês. Os ratos macho apresentaram um aumento estatisticamente significativo dos adenomas das glândulas mamárias e dos carcinomas com as doses de 30 e

60 mg/kg/mês, correspondentes a 0,6 e 1,2 vezes o nível de exposição em seres humanos com a dose máxima recomendada de 525 mg. Estes tumores podem estar relacionados com o antagonismo prolongado dos recetores D2 da dopamina e com a hiperprolactinemia. É desconhecida a relevância destes dados tumorais detetados em roedores em termos de risco para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 20
Macrogol 4000
Ácido cítrico mono-hidratado
Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

175 mg

Suspensão de 0,88 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de parede fina de 1 ½ polegadas, calibre 22 (0,72 mm x 38,1 mm) e uma agulha de segurança de parede fina de 1 polegada, calibre 22 (0,72 mm x 25,4 mm).

263 mg

Suspensão de 1,32 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de parede fina de 1 ½ polegadas, calibre 22 (0,72 mm x 38,1 mm) e uma agulha de segurança de parede fina de 1 polegada, calibre 22 (0,72 mm x 25,4 mm).

350 mg

Suspensão de 1,75 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de parede fina de 1 ½ polegadas, calibre 22 (0,72 mm x 38,1 mm) e uma agulha de segurança de parede fina de 1 polegada, calibre 22 (0,72 mm x 25,4 mm).

525 mg

Suspensão de 2,63 ml em seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefinas) com um êmbolo, um dispositivo de segurança e uma tampa na extremidade (borracha de bromobutilo), com uma agulha de segurança de parede fina de 1 ½ polegadas, calibre 22 (0,72 mm x 38,1 mm) e uma agulha de segurança de parede fina de 1 polegada, calibre 22 (0,72 mm x 25,4 mm).

Apresentações:

A embalagem contém 1 seringa pré-cheia e 2 agulhas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

As instruções de utilização e manuseamento de TREVICTA são fornecidas no folheto informativo (*Ver Informação destinada a médicos ou profissionais de saúde*).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/971/007
EU/1/14/971/008
EU/1/14/971/009
EU/1/14/971/010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de dezembro de 2014
Data da última renovação:

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TREVICTA 175 mg suspensão injetável de libertação prolongada
paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 175 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 20, macrogol 4000, ácido cítrico mono-hidratado, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de libertação prolongada

1 seringa pré-cheia de 0,88 ml

2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via Intramuscular



Administrar em intervalos de 3 meses



Agitar a seringa vigorosamente durante, pelo menos, 15 segundos

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/971/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

trevicta 175 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

TREVICTA 175 mg injetável
paliperidona
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO



Agitar vigorosamente

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

175 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TREVICTA 263 mg suspensão injetável de libertação prolongada
paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 263 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 20, macrogol 4000, ácido cítrico mono-hidratado, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de libertação prolongada
1 seringa pré-cheia de 1,32 ml
2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via Intramuscular



Administrar em intervalos de 3 meses



Agitar a seringa vigorosamente durante, pelo menos, 15 segundos

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/971/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

trevicta 263 mg17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

TREVICTA 263 mg injetável
paliperidona
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO



Agitar vigorosamente

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

263 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TREVICTA 350 mg suspensão injetável de libertação prolongada
paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 20, macrogol 4000, ácido cítrico mono-hidratado, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de libertação prolongada
1 seringa pré-cheia de 1,75 ml
2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via Intramuscular



Administrar em intervalos de 3 meses



Agitar a seringa vigorosamente durante, pelo menos, 15 segundos

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/971/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

trevicta 350 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

TREVICTA 350 mg injetável
paliperidona
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO



Agitar vigorosamente

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

350 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TREVICTA 525 mg suspensão injetável de libertação prolongada
paliperidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém palmitato de paliperidona equivalente a 525 mg de paliperidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 20, macrogol 4000, ácido cítrico mono-hidratado, di-hidrogenofosfato mono-hidratado, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de libertação prolongada
1 seringa pré-cheia de 2,63 ml
2 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via Intramuscular



Administrar em intervalos de 3 meses



Agitar a seringa vigorosamente durante, pelo menos, 15 segundos

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/971/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

trevicta 525 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

TREVICTA 525 mg injetável
paliperidona
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO



Agitar vigorosamente

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

525 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

TREVICTA 175 mg suspensão injetável de libertação prolongada
TREVICTA 263 mg suspensão injetável de libertação prolongada
TREVICTA 350 mg suspensão injetável de libertação prolongada
TREVICTA 525 mg suspensão injetável de libertação prolongada
paliperidona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é TREVICTA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar TREVICTA
3. Como utilizar TREVICTA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar TREVICTA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TREVICTA e para que é utilizado

TREVICTA contém a substância ativa paliperidona que pertence à classe dos medicamentos antipsicóticos e é utilizado como tratamento de manutenção dos sintomas da esquizofrenia em doentes adultos.

Se tiver respondido bem ao tratamento com a injeção de palmitato de paliperidona administrada uma vez por mês, o seu médico poderá iniciar o tratamento com TREVICTA.

A esquizofrenia é uma doença que apresenta sintomas “positivos” e “negativos”. Os sintomas positivos referem-se a um excesso de sintomas que normalmente não se encontram presentes. Por exemplo, uma pessoa com esquizofrenia pode ouvir vozes ou ver coisas que não existem (chamadas alucinações), acreditar em coisas que não são reais (chamados delírios) ou sentir desconfiança fora do normal, em relação aos outros. Os sintomas negativos referem-se à ausência de comportamentos ou sentimentos que estão normalmente presentes. Por exemplo, uma pessoa com esquizofrenia pode parecer retraída e pode não apresentar qualquer resposta emocional ou ter dificuldade em exprimir-se de forma clara e lógica. As pessoas com esta doença também podem sentir-se deprimidas, ansiosas, culpadas ou tensas.

TREVICTA pode ajudar a aliviar os sintomas da sua doença ou prevenir que os sintomas se voltem a manifestar.

2. O que precisa de saber antes de utilizar TREVICTA

Não utilize TREVICTA

- se tem alergia à paliperidona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a outro medicamento antipsicótico, incluindo a substância risperidona.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar TREVICTA.

Este medicamento não foi estudado em doentes idosos com demência. No entanto, doentes idosos com demência, tratados com outros medicamentos semelhantes, podem ter um risco aumentado de acidente vascular cerebral ou morte (ver secção 4).

Todos os medicamentos apresentam efeitos indesejáveis e alguns dos efeitos indesejáveis deste medicamento podem piorar os sintomas de outras doenças. Por esse motivo, é importante consultar o seu médico relativamente a qualquer uma das doenças seguintes, uma vez que podem piorar durante o tratamento com este medicamento:

- se tiver doença de Parkinson
- se alguma vez lhe tiver sido diagnosticada uma doença cujos sintomas incluem temperatura aumentada e rigidez muscular (também conhecida como Síndrome Maligna dos Neurolépticos)
- se alguma vez teve espasmos ou movimentos involuntários que não consegue controlar na face, língua ou outras partes do corpo (Discinesia Tardia)
- se sabe que teve no passado baixos níveis de glóbulos brancos no sangue (que podem ou não ter sido provocados por outros medicamentos)
- se for diabético ou apresentar predisposição para diabetes
- se tiver tido cancro da mama ou um tumor da glândula pituitária no cérebro
- se tiver uma doença cardíaca ou se estiver a fazer tratamento para doença cardíaca que predisponha a uma tensão arterial baixa
- se tiver tensão arterial baixa quando se levanta ou senta repentinamente
- se tiver história de convulsões
- se tiver problemas de rins
- se tiver problemas de fígado
- se apresentar uma ereção prolongada e/ou dolorosa
- se tiver dificuldade em controlar a temperatura corporal ou tiver muito calor
- se tiver níveis anormalmente altos de hormona prolactina no sangue ou se tiver um possível tumor dependente da prolactina
- se tiver ou alguém da sua família tiver antecedentes de coágulos sanguíneos, uma vez que os antipsicóticos foram associados à formação de coágulos sanguíneos.

Se sofre de alguma destas situações, fale com o seu médico, pois este pode querer ajustar a sua dose ou fazer o seu acompanhamento durante algum tempo.

Uma vez que um número perigosamente baixo de um determinado tipo de glóbulos brancos, necessários para combater as infeções, foi muito raramente observado em doentes a tomar este medicamento, o seu médico poderá verificar a contagem de glóbulos brancos no seu sangue.

Mesmo que tenha tolerado previamente paliperidona oral ou risperidona oral, podem ocorrer raramente, reações alérgicas após a administração de injeções de TREVICTA. Procure assistência médica imediatamente se apresentar erupção da pele, inchaço da garganta, comichão ou problemas em respirar, dado que estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave.

Este medicamento pode causar aumento do seu peso. O aumento significativo de peso pode afetar negativamente a sua saúde. O seu médico deve avaliar regularmente o seu peso corporal.

Uma vez que a diabetes *mellitus* ou o agravamento da diabetes *mellitus* pré-existente tem sido observada em doentes a tomar este medicamento, o seu médico deve avaliar os sinais associados a níveis elevados de açúcar no sangue. Nos doentes com diabetes *mellitus* pré-existente, os níveis de açúcar no sangue devem ser regularmente monitorizados.

Uma vez que este medicamento pode diminuir a sua vontade de vomitar, existe a possibilidade de poder camuflar a resposta normal do organismo à ingestão de substâncias tóxicas ou outras doenças médicas.

Durante uma operação ao olho devido a turvação do cristalino (cataratas), a pupila (o círculo preto no meio do olho) pode não aumentar de tamanho conforme necessário. Além disso, a íris (a parte colorida

do olho) pode tornar-se flácida durante a cirurgia e conduzir a lesão no olho. Se está a planear submeter-se a uma operação aos olhos, certifique-se que informa o seu médico de que está a tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes

Não utilize este medicamento em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Não é conhecido se este medicamento é seguro e eficaz nestes doentes.

Outros medicamentos e TREVICTA

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Tomar este medicamento com carbamazepina (um antiepilético e estabilizador do humor) pode necessitar de uma alteração da sua dose deste medicamento.

Uma vez que este medicamento atua principalmente ao nível do cérebro, a utilização de outros medicamentos que também exerçam a sua ação no cérebro, pode provocar aumento dos efeitos indesejáveis, tais como sonolência ou outros efeitos no cérebro como outros medicamentos psiquiátricos, opioides, anti-histamínicos e medicamentos para dormir.

Dado que este medicamento pode baixar a tensão arterial, deve ter-se cuidado quando este é utilizado com outros medicamentos que também provocam descida da tensão arterial.

Este medicamento pode diminuir o efeito dos medicamentos utilizados contra a doença de Parkinson e síndrome das pernas inquietas (por exemplo, levodopa).

Este medicamento pode provocar uma alteração anormal no eletrocardiograma (ECG), demonstrando um prolongamento do período para a deslocação de um impulso elétrico ao longo de determinada parte do coração (conhecido como “prolongamento do intervalo QT”). Outros medicamentos que apresentam este efeito incluem alguns medicamentos utilizados para o tratamento do ritmo cardíaco ou de infeções e outros antipsicóticos.

Se tiver história de convulsões, este medicamento pode aumentar a probabilidade da sua ocorrência. Outros medicamentos que apresentam este efeito incluem alguns medicamentos utilizados para o tratamento da depressão ou de infeções e outros antipsicóticos.

TREVICTA deve ser utilizado com precaução com medicamentos que aumentem a atividade do sistema nervoso central (psicoestimulantes, como o metilfenidato).

TREVICTA com álcool

Deve ser evitado o consumo de álcool.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Não deve utilizar este medicamento durante a gravidez a não ser que tal tenha sido discutido com o seu médico. Em recém-nascidos cujas mães utilizaram este medicamento no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas procure cuidados médicos para o seu bebé.

Este medicamento pode ser transmitido da mãe para o bebé através do leite materno e pode prejudicar o bebé. Por isso, não deve amamentar enquanto utiliza este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durante o tratamento com este medicamento podem ocorrer tonturas, cansaço extremo e problemas de visão (ver secção 4). Este facto deve ser considerado quando é necessário estar totalmente alerta, por exemplo, na condução de veículos ou utilização de máquinas.

TREVICTA contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar TREVICTA

Este medicamento é administrado pelo seu médico ou por outro profissional de saúde. O seu médico irá indicar-lhe quando necessita da próxima injeção. É importante não se esquecer da sua dose agendada. Caso não consiga comparecer na consulta médica, certifique-se de que contacta o seu médico imediatamente, para agendar outra consulta, assim que possível.

Irá receber uma injeção de TREVICTA na região superior do braço ou nas nádegas em intervalos de 3 meses.

Dependendo dos seus sintomas, o seu médico pode aumentar ou diminuir a quantidade de medicamento recebida, aquando da sua próxima injeção agendada.

Doentes com problemas de rins

Se tem problemas renais ligeiros, o seu médico irá determinar a dose apropriada de TREVICTA com base na dose da injeção mensal de palmitato de paliperidona que tem recebido. Se tem problemas de rins moderados ou graves, este medicamento não deve ser utilizado.

Idosos

O seu médico irá determinar a sua dose de medicamento se a sua função renal for reduzida.

Se lhe for administrado mais TREVICTA do que é necessário

Este medicamento ser-lhe-á administrado sob supervisão médica, pelo que é improvável que lhe seja administrada uma dose excessiva.

Os doentes que tenham recebido demasiada paliperidona podem sentir os seguintes sintomas: sonolência ou sedação, ritmo do coração acelerado, tensão arterial baixa, um eletrocardiograma anormal (registo da atividade elétrica do ritmo cardíaco) ou movimentos lentos ou anormais da face, corpo, braços ou pernas.

Se parar de utilizar TREVICTA

Se parar de receber as suas injeções, os seus sintomas de esquizofrenia podem agravar-se. Não deve parar de utilizar este medicamento a não ser que o seu médico assim o indique.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Fale com o seu médico imediatamente se:

- detetou coágulos nas veias, especialmente nas pernas (os sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão na perna), que se podem deslocar pelos vasos sanguíneos até aos pulmões e causar

dor no peito e dificuldade em respirar. Se detetar algum destes sintomas procure aconselhamento médico imediatamente.

- tem demência e passou por situações de súbita mudança do estado mental ou súbita fraqueza ou dormência da face, braços ou pernas, especialmente de um dos lados, ou fala arrastada, mesmo que por um curto período de tempo. Estes podem ser sinais de um acidente vascular cerebral.
- teve febre, rigidez muscular, transpiração excessiva ou perda de consciência (uma doença conhecida por “Síndrome Maligna dos Neurolépticos”). Poderá ser necessário tratamento médico imediato.
- é homem e alguma vez teve ereção prolongada e dolorosa. Esta condição é conhecida por priapismo. Poderá ser necessário tratamento médico imediato.
- tem movimentos involuntários rítmicos da língua, boca e face. Poderá ser necessário retirar a paliperidona.
- tem uma reação alérgica grave, caracterizada por febre, inchaço da boca, face, lábios ou língua, falta de ar, comichão, erupção da pele e, por vezes, diminuição da tensão arterial (aumentando para “reação anafilática”). Mesmo que tenha tolerado previamente risperidona oral ou paliperidona oral, podem ocorrer raramente reações alérgicas após a administração de injeções de paliperidona.
- está a planear submeter-se a uma operação aos olhos, certifique-se que informa o seu oftalmologista de que está a tomar este medicamento. Durante uma operação ao olho devido a turvação do cristalino (cataratas), a íris (parte colorida do olho) pode tornar-se flácida durante a cirurgia (conhecida como “Síndrome de íris flácida”) que pode levar a lesão no olho.
- tem conhecimento que tem um número perigosamente baixo de um determinado tipo de glóbulos brancos necessários para combater as infeções no sangue.

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas

- dificuldade em adormecer ou em manter o sono.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- sintomas gripais comuns, infeção das vias urinárias, sentir-se como se tivesse com gripe
- TREVICTA pode aumentar os níveis de uma hormona chamada “prolactina” detetada numa análise ao sangue (que pode ou não causar sintomas). Quando ocorrem sintomas resultantes de níveis elevados de prolactina estes podem incluir: (nos homens) inchaço das mamas, dificuldade em atingir ou manter uma ereção, ou outra disfunção sexual; (nas mulheres) desconforto das mamas, corrimento de leite das mamas, ausência de períodos menstruais, ou outros problemas com o seu ciclo menstrual
- níveis elevados de açúcar no sangue, aumento de peso, perda de peso, diminuição do apetite
- irritabilidade, depressão, ansiedade
- inquietação
- parkinsonismo: Esta condição pode incluir movimentos lentos e descontrolados, sensação de rigidez ou tensão dos músculos (tornando os seus movimentos bruscos), e por vezes até uma sensação de “congelamento” dos movimentos e que depois recomeça. Outros sinais de parkinsonismo incluem andar arrastado e lento, tremor em repouso, aumento da saliva e/ou babar-se, e perda de expressão facial.
- inquietação, sentir-se sonolento ou menos alerta
- distonia: Esta condição envolve contrações musculares involuntárias lentas ou sustentadas. Embora possa envolver qualquer parte do corpo (e pode originar uma postura anormal), a distonia envolve com frequência os músculos da face, incluindo movimentos anormais dos olhos, boca, língua ou maxilar.
- tonturas
- discinesia: Esta condição envolve movimentos involuntários dos músculos e pode incluir movimentos repetitivos, espasmódicos ou retorcidos
- tremor
- dor de cabeça
- frequência cardíaca rápida

- tensão arterial elevada
- tosse, nariz entupido
- dor abdominal, vômitos, náusea, obstipação, diarreia, indigestão, dor de dentes
- aumento das transaminases do fígado no sangue
- dor nos ossos ou nos músculos, dor nas costas, dor nas articulações
- perda de períodos menstruais
- febre, fraqueza, fadiga (cansaço)
- reação no local de injeção incluindo comichão, dor ou inchaço.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- pneumonia, infecção do peito (bronquite), infecção das vias respiratórias, infecção sinusal, infecção da bexiga, infecção do ouvido, amigdalite, infecção fúngica das unhas, infecção da pele, abscesso debaixo da pele
- diminuição da contagem de glóbulos brancos, diminuição de um tipo de glóbulos brancos que ajudam a proteger contra infecções, anemia
- reação alérgica
- diabetes ou agravamento da diabetes, aumento da insulina (hormona que controla os níveis de açúcar no sangue) no seu sangue
- aumento do apetite
- perda do apetite resultando em má nutrição e baixo peso corporal
- níveis elevados de triglicéridos (uma gordura) no sangue, aumento do colesterol no seu sangue
- distúrbios do sono, humor eufórico (mania), diminuição do desejo sexual, nervosismo, pesadelos
- discinesia tardia (espasmos ou movimentos bruscos que não consegue controlar na face, língua, ou outra parte do corpo). Fale com o seu médico imediatamente se manifestar movimentos rítmicos involuntários da língua, boca e face. A descontinuação deste medicamento poderá ser necessária.
- desmaio, necessidade urgente de mover partes do corpo, tonturas ao levantar-se, distúrbio de atenção, problemas de discurso, perda ou sensação anormal do paladar, sensação reduzida da pele à dor ou ao toque, sensação de formigueiro, picada, ou dormência da pele
- visão turva, infecção dos olhos ou “olho vermelho”, olho seco
- sensação de rotação (vertigens), zumbidos nos ouvidos, dor de ouvidos
- uma interrupção da condução entre as regiões superior e inferior do coração, condução elétrica anormal do coração, prolongamento do intervalo QT do coração, batimento rápido do coração ao levantar-se, batimento lento do coração, traçado elétrico anormal do coração (eletrocardiograma ou ECG), uma sensação de vibração ou batimentos no peito (palpitações)
- tensão arterial baixa, tensão arterial baixa ao levantar-se (consequentemente, algumas pessoas ao tomar este medicamento podem ter uma sensação de desmaio, tonturas ou desmaiar quando se levantam ou sentam repentinamente)
- falta de ar, dor de garganta, sangramento do nariz
- desconforto abdominal, infecção do estômago ou intestino, dificuldade em engolir, boca seca, excesso de gases ou flatulência
- aumento da GGT (uma enzima do fígado chamada gamaglutamiltranspeptidase) no seu sangue, aumento das enzimas do fígado no seu sangue
- urticária (ou “exantema”), prurido, erupção da pele, perda de cabelo, eczema, pele seca, vermelhidão da pele, acne
- aumento da CPK (creatina fosfoquinase) no seu sangue, uma enzima que é por vezes libertada com a rutura do músculo
- espasmos musculares, rigidez articular, fraqueza muscular
- incontinência (falta de controlo) da urina, urinar frequentemente, dor ao urinar
- disfunção erétil, problemas de ejaculação, perda de períodos menstruais ou outros problemas com o seu ciclo (mulheres), desenvolvimento das mamas nos homens, disfunção sexual, dor no peito, corrimento de leite das mamas
- inchaço da face, boca, olhos ou lábios, inchaço do corpo, braços ou pernas
- aumento da temperatura corporal

- alteração da forma de andar
- dor no peito, desconforto no peito, sentir-se mal
- endurecimento da pele
- quedas.

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- infecção do olho
- inflamação da pele causada por ácaros, descamação, comichão do couro cabeludo ou pele
- aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos) no seu sangue
- diminuição das plaquetas (células sanguíneas que ajudam a parar hemorragias)
- secreção inapropriada de uma hormona que controla o volume de urina
- açúcar na urina
- complicações que colocam a vida em risco devido a diabetes não controlada
- baixos níveis de açúcar no sangue
- excessiva ingestão de água
- confusão
- tremor da cabeça
- não se mexer ou responder enquanto está acordado (catatonia)
- sonambulismo
- falta de emoções
- incapacidade de atingir o orgasmo
- síndrome maligna dos neurolépticos (confusão, redução ou perda de consciência, febre alta e rigidez muscular grave), problemas dos vasos sanguíneos no cérebro, incluindo perda súbita de fornecimento de sangue ao cérebro (AVC ou “mini” AVC), ausência de resposta a estímulos, perda de consciência, baixo nível de consciência, convulsão (ataques), alterações do equilíbrio
- coordenação anormal
- glaucoma (aumento da pressão dentro do globo ocular)
- problemas com o movimento dos olhos, rotação dos olhos, hipersensibilidade dos olhos à luz, aumento das lágrimas, vermelhidão dos olhos
- fibrilação auricular (ritmo anormal do coração), batimento cardíaco irregular
- coágulos sanguíneos nas veias, especialmente nas pernas (sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão nas pernas). Se detetar algum destes sintomas procure aconselhamento médico imediatamente
- coágulos sanguíneos nos pulmões originando dor no peito e dificuldade em respirar. Se detetar qualquer um destes sintomas procure assistência médica imediatamente.
- rubor
- dificuldade em respirar durante o sono (apneia do sono)
- congestão pulmonar, congestão das vias respiratórias, sibilos
- sons crepitantes nos pulmões
- inflamação do pâncreas, inchaço da língua, incontinência fecal, fezes muito duras
- bloqueio nos intestinos
- lábios gretados
- erupção da pele relacionada com o fármaco, espessamento da pele, caspa
- inchaço das articulações
- incapacidade de urinar
- desconforto das mamas, aumento das glândulas da mama, aumento das mamas
- corrimento vaginal
- priapismo (uma ereção peniana prolongada que pode requerer tratamento cirúrgico)
- temperatura corporal muito baixa, arrepios, sentir sede
- sintomas de privação de fármacos
- acumulação de pus causado por infecção no local de injeção, infecção profunda da pele, quisto no local de injeção, hematoma no local de injeção

Desconhecida: a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis

- número perigosamente baixo de um determinado tipo de glóbulos brancos necessários para combater as infecções no seu sangue
- reação alérgica grave caracterizada por febre, inchaço da boca, face, lábios ou língua, falta de ar, prurido, erupção da pele e, às vezes, queda da tensão arterial
- ingestão excessiva e perigosa de água
- perturbações alimentares ligadas ao sono
- coma devido a diabetes não controlada
- respiração rápida e superficial, pneumonia causada por inalação de comida, distúrbio da voz
- diminuição de oxigénio em partes do seu corpo (devido a diminuição do fluxo sanguíneo)
- ausência de movimento muscular dos intestinos que provoca bloqueio
- pele e olhos com cor amarelada (icterícia)
- erupção grave ou que coloca a vida em risco, com bolhas e descamação da pele que pode começar dentro e à volta da boca, do nariz, dos olhos e genitais e espalhar para outras áreas do corpo (Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica).
- reação alérgica grave com inchaço que pode envolver a garganta e conduzir a dificuldade em respirar
- descoloração da pele
- postura anormal
- recém-nascidos cujas mães utilizaram TREVICTA durante a gravidez podem ter efeitos indesejáveis do medicamento e/ou sintomas de privação, tais como irritabilidade, contrações musculares lentas ou sustentadas, tremores, sonolência, problemas respiratórios ou na alimentação
- uma diminuição na temperatura corporal
- células mortas da pele no local de injeção, úlcera no local de injeção

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar TREVICTA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TREVICTA

A substância ativa é a paliperidona.

Cada seringa pré-cheia de TREVICTA 175 mg contém 273 mg de palmitato de paliperidona em 0,88 ml.

Cada seringa pré-cheia de TREVICTA 263 mg contém 410 mg de palmitato de paliperidona em 1,32 ml.

Cada seringa pré-cheia de TREVICTA 350 mg contém 546 mg de palmitato de paliperidona em 1,75 ml.

Cada seringa pré-cheia de TREVICTA 525 mg contém 819 mg de palmitato de paliperidona em 2,63 ml.

Os outros componentes são:

Polissorbato 20

Macrogol 4000

Ácido cítrico mono-hidratado

Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de TREVICTA e conteúdo da embalagem

TREVICTA é uma suspensão injetável de libertação prolongada, branca a esbranquiçada, em seringa pré-cheia, que o seu médico ou enfermeiro irá agitar vigorosamente para ressuspender a suspensão antes de ser administrada na forma de injeção.

Cada embalagem contém 1 seringa pré-cheia e 2 agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

България

"Джонсън & Джонсън България" ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: +49 2137-955-955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel.: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
Tel: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
C/o Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 6789 3561

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Informação destinada a médicos ou profissionais de saúde

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde e deve ser lida pelo médico ou profissional de saúde em conjunto com toda a informação de prescrição (Resumo das Características do Medicamento).



Administrar em intervalos de 3 meses



Agitar a seringa vigorosamente durante, pelo menos, 15 segundos

Apenas para injeção intramuscular. Não administrar por outra via.

Importante

Leia as instruções completas antes de utilizar. TREVICTA requer atenção a estas instruções de utilização passo a passo para ajudar a garantir uma correta administração.

TREVICTA deve ser administrado por um profissional de saúde na forma de injeção única. **NÃO** divida a dose em múltiplas injeções.

TREVICTA destina-se apenas a utilização por via intramuscular. Injetar lentamente, em profundidade no músculo, tendo cuidado para evitar a injeção num vaso sanguíneo.

Posologia

TREVICTA deve ser administrado **uma vez em intervalos de 3 meses**.

Preparação

Descole o rótulo da seringa e cole no registo do doente.

TREVICTA requer uma agitação **por mais tempo e mais vigorosa** que a injeção mensal de palmitato de paliperidona. Agite a seringa vigorosamente, com a extremidade da seringa apontada para cima, durante, **pelo menos, 15 segundos nos 5 minutos anteriores à administração** (ver Passo 2).

Seleção da agulha de segurança de parede fina

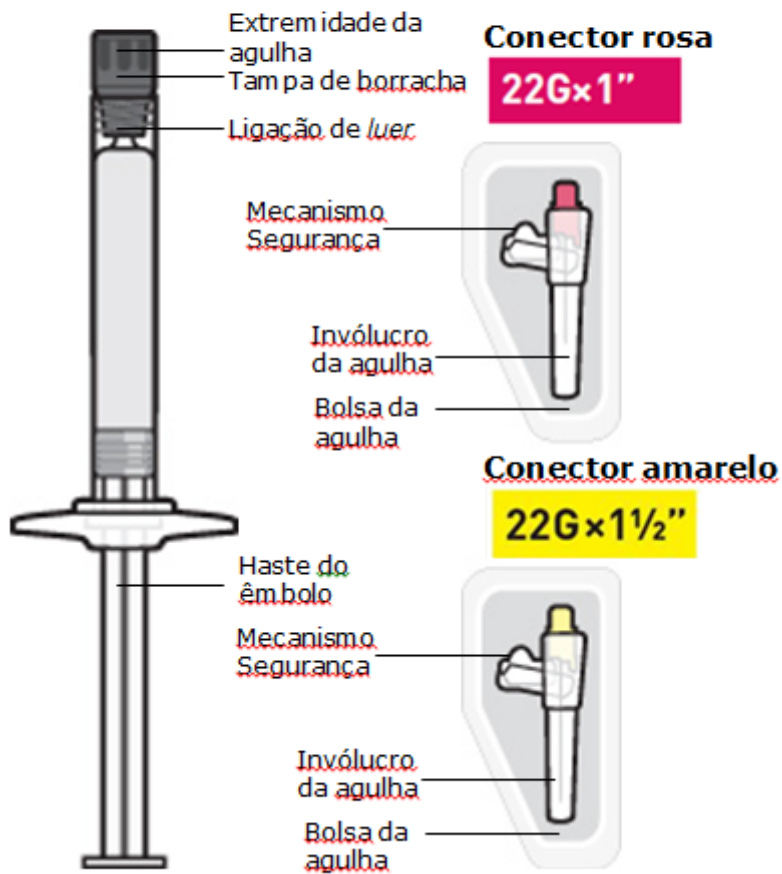
As agulhas de segurança de parede fina (PF) foram concebidas para serem utilizadas com TREVICTA. É importante **utilizar apenas as agulhas fornecidas com a embalagem de TREVICTA**.

Conteúdo da embalagem

Conteúdo da embalagem

Seringa
Pré-Cheia

Agulhas de segurança
de parede fina

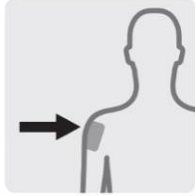


1

Seleção da agulha

A seleção da agulha é determinada pelo local de injeção e pelo peso do doente.

Para administrar a injeção no **Deltoide**



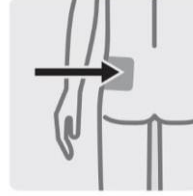
Se o doente pesar:
Menos que 90 kg
conector rosa

22G × 1"

90 kg ou mais
conector amarelo

22G × 1½"

Para administrar a injeção no **Glúteo**

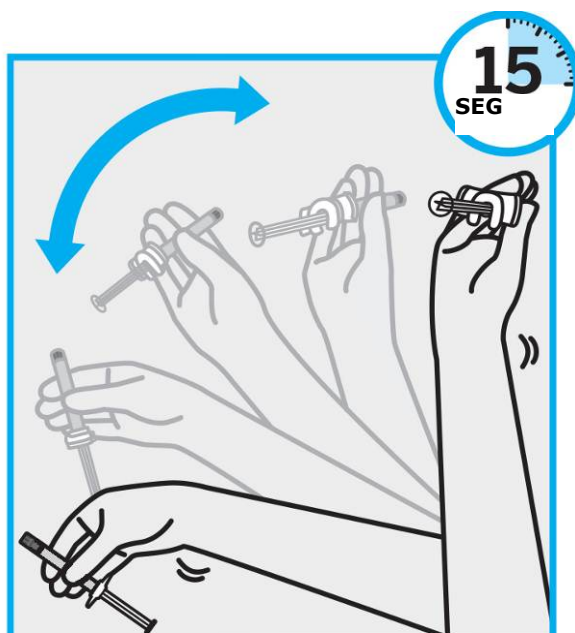


Independentemente do peso do doente:
conector amarelo

22G × 1½"



Eliminar imediatamente a agulha não utilizada num recipiente para objetos cortantes aprovado. Não guardar para utilizações futuras.



AGITAR VIGOROSAMENTE durante, pelo menos, 15 segundos
Com a extremidade da seringa apontada para cima, AGITAR VIGOROSAMENTE com movimentos do pulso durante, pelo menos, 15 segundos para garantir uma suspensão homogênea.
NOTA: Este medicamento requer uma agitação por mais tempo e mais vigorosa que a injeção mensal de palmitato de paliperidona.



Proceder de imediato ao próximo passo após agitar. **Se passarem mais de 5 minutos antes da injeção, agitar de novo, vigorosamente, com a extremidade da seringa apontada para cima, durante, pelo menos, 15 segundos para ressuspender o medicamento**

Verificação da suspensão

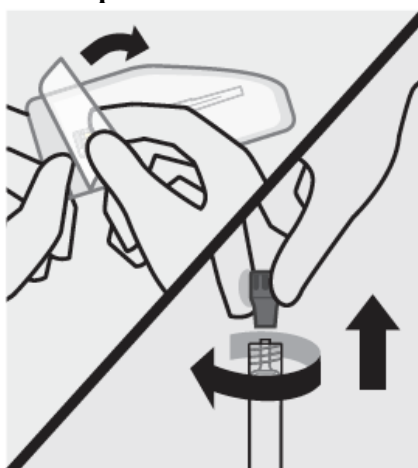


Após agitar a seringa durante, pelo menos, 15 segundos, verifique a aparência da suspensão através da janela de visualização.

A suspensão deverá apresentar-se uniforme e de cor branca leitosa.

É, também, normal observar pequenas bolhas de ar.

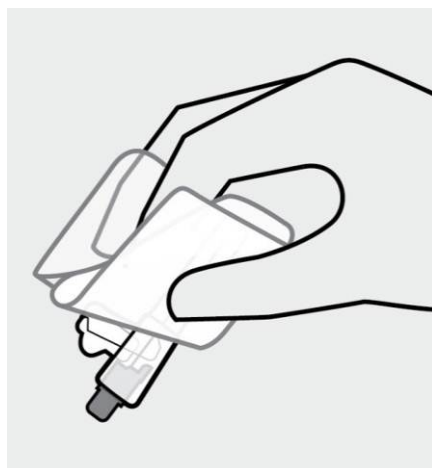
Abrir a bolsa da agulha e retirar a tampa



Primeiro, abra a bolsa da agulha, descolando a película traseira até meio. Coloque sobre uma superfície limpa.

Depois, segurando a seringa na posição vertical, rode e puxe a tampa de borracha para a remover.

Segurar na bolsa da agulha



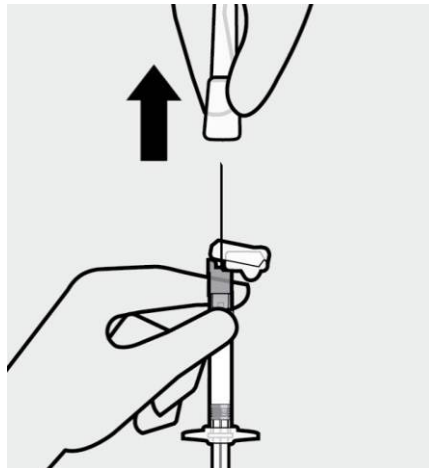
Dobre para trás a capa de proteção da agulha e o plástico. Depois, segure firmemente o invólucro da agulha através da bolsa, como demonstrado na figura.

Acoplar a agulha



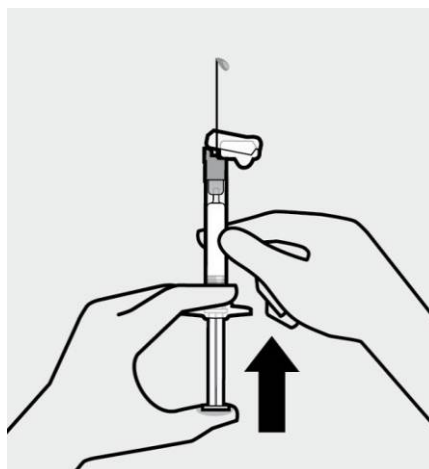
Segure a seringa apontando para cima. Encaixe a agulha de segurança na seringa com um movimento rotativo suave de modo a evitar quebras ou danos no canhão. Verifique sempre sinais de dano ou derrame antes da administração.

Retirar o invólucro da agulha



Retire o invólucro da agulha, puxando-o a direito para cima. **Não** rode o invólucro, porque a agulha pode soltar-se da seringa.

Remover bolhas de ar

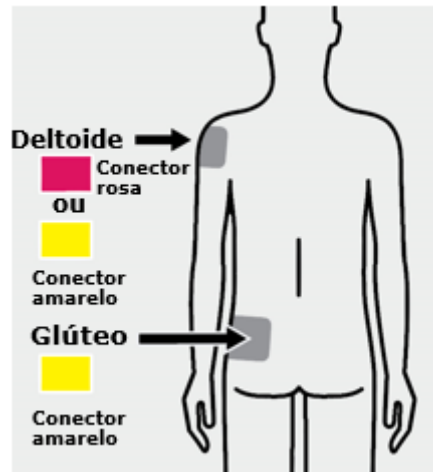


Segure a seringa na posição vertical e bata suavemente para que as bolhas de ar subam para o topo. Lenta e cuidadosamente pressione o êmbolo para cima para remover o ar.

3

Injeção

Injeção da dose



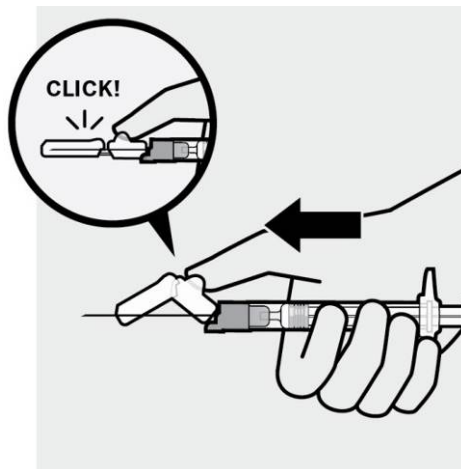
Injete lentamente todo o conteúdo da seringa por via intramuscular, em profundidade no músculo deltoide ou glúteo selecionado.

Não administrar por qualquer outra via.

4

Após a injeção

Proteção da agulha



Depois de a injeção estar concluída, utilize o polegar ou uma superfície plana para proteger a agulha através do sistema de segurança. A agulha está protegida quando ouvir um “click”.

Eliminar adequadamente



Eliminar a seringa e a agulha não utilizada num recipiente para objetos cortantes aprovado.



As agulhas de segurança de parede fina foram concebidas especificamente para utilização com TREVICTA. As agulhas não utilizadas devem ser rejeitadas e não devem ser guardadas para utilização futura.